

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. Mai 2001 (10.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/32618 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 207/34, A61K 31/40, A61P 11/06      (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10526

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. Oktober 2000 (25.10.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 53 025.4 4. November 1999 (04.11.1999) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): EGGENWEILER, Hans, Michael [DE/DE]; Heinrichstr. 46, 64331 Weiterstadt (DE). JONAS, Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, 64291 Darmstadt (DE). WOLF, Michael [DE/DE]; Nussbaumallee 59, 64297 Darmstadt (DE). GASSEN, Michael [DE/DE]; Bessunger Str. 169b, 64347 Griesheim (DE). WELGE, Thomas [DE/DE]; Im Kirschenland 5A, 64665 Alsbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

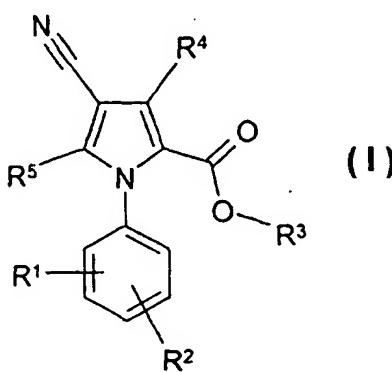
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PYRROLE DERIVATIVES AS PHOSPHODIESTERASE VII INHIBITORS

(54) Bezeichnung: PYRROLDERIVATE ALS PHOSPHODIESTERASE VII-HEMMER

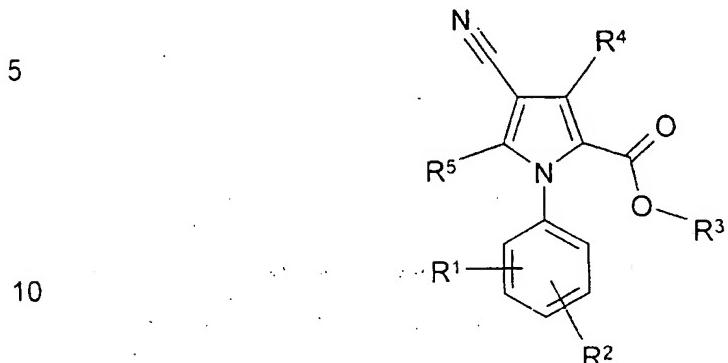


(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> represent independently H, A, OA, SA or hal, R<sup>3</sup> = H or A, R<sup>4</sup> = A or NH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> = H, NH<sub>2</sub>, NHA or NA<sub>2</sub>, A = alkyl having 1 to 10 C-atoms, alkenyl, cycloalkyl or alkylencycloalkyl, Hal = F, Cl, Br or I. The invention also relates to physiologically compatible salts and/or solvates of said compounds as phosphodiesterase VII inhibitors.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, SA oder Hal, R<sup>3</sup> H oder A, R<sup>4</sup> A oder NH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> H, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>, A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl, Cycloalkyl oder Alkylencycloalkyl, Hal F, Cl, Br oder I bedeuten, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als Phosphodiesterase VII-Hemmer.

### Pyrrolderivate als Phosphodiesterase VII-Hemmer

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

- 15      R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, SA oder Hal,
- R<sup>3</sup>    H oder A,
- R<sup>4</sup>    A oder NH<sub>2</sub>,
- R<sup>5</sup>    H, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>,
- A     Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl, Cycloalkyl oder  
                Alkylencycloalkyl,
- 20      Hal    F, Cl, Br oder I

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate  
25      als Phosphodiesterase VII-Hemmer.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis,  
30      Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.  
35

Pyrrolderivate der Formel I sind z.B. beschrieben von K. Gewald et al. in J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg. (1992), 334 (6), 491-496.

5 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

15 Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der "Ropipram insensitiven" cAMP Phosphodiesterase (PDE VII).

20 Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z.B. von M.A. Giembycz et al. in Br. J. Pharmacol. (1996), 118, 1945-1958 beschrieben sind.

25 Die Affinität der Verbindungen für cAMP-Phosphodiesterase (PDE VII) wird durch die Ermittlung ihrer IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

30 Zur Durchführung der Bestimmungen wurden anstelle von T-Lymphozyten homogenisierte SK-N-SH Neuroblastomzellen verwendet, zur PDE III Inhibierung wurde CI-930 eingesetzt. Hierbei handelt es sich um einen selektiven PDE III Inhibitor (J.A. Bristol et al., J. Med. Chem. 1984, 27(9), 1099-1101).

35 Alternativ wird SK-N-SH durch HUT-78 ersetzt und statt CI-930 wird mit Trequinsin inhibiert (D. Ruppert et al., Life Sci. 31:2037, 1982).

Die Verbindungen der Formel I können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden.

Die antiasthmatische Wirkung kann z. B. analog der Methode von T. Ols-  
son, Acta allergologica **26**, 438-447 (1971), bestimmt werden.

- 5 Da cAMP knochenabbauende Zellen hemmt und knochenaufbauende  
Zellen stimuliert (S. Kasugai et al., M 681 und K. Miyamoto, M 682, in Ab-  
stracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18<sup>th</sup> Annu-  
al Meeting, 1996), können die Verbindungen der Formel I zur Behandlung  
von Osteoporose eingesetzt werden.
- 10 Die Verbindungen zeigen außerdem eine antagonistische Wirkung auf die  
Produktion von TNF $\alpha$  (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur  
Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmun-  
15 krankheiten, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus  
Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Transplantatabstoßungs-  
reaktionen, Kachexie und Sepsis.  
Die antiinflammatorische Wirkung der Substanzen der Formel I und ihre  
20 Wirksamkeit zur Behandlung von z.B. Autoimmunerkrankungen wie mul-  
tipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis, kann analog den Methoden von  
N. Sommer et al., Nature Medicine **1**, 244-248 (1995) oder L. Sekut et al.,  
Clin. Exp. Immunol. **100**, 126-132 (1995) bestimmt werden.  
25 Die Verbindungen können zur Behandlung von Kachexie eingesetzt wer-  
den. Die anti-kachektische Wirkung kann in TNF-abhängigen Modellen der  
Kachexie geprüft werden (P. Costelli et al., J. Clin. Invest. **95**, 2367ff.  
(1995); J.M. Argiles et al., Med. Res. Rev. **17**, 477ff. (1997)).  
30 Die PDE VII-Inhibitoren können auch das Wachstum von Tumorzellen  
hemmen und sind deshalb für die Tumortherapie geeignet (für PDE IV-  
Hemmer vgl. D. Marko et al., Cell Biochem. Biophys. **28**, 75ff. (1998)).  
35

Sie können weiterhin für die Therapie von Sepsis und zur Behandlung von Gedächtnissstörungen, Atherosklerose, atopische Dermatitis und AIDS eingesetzt werden, ferner zur Behandlung T-Zellen-abhängiger Krankheiten (L.Li et al., Science, 1999, 283, 848-851).

5

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe zur PDE VII Inhibierung in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

10 A bedeutet Alkyl mit 1-10 C-Atomen und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl. In den Resten können 1-7 H-  
15 Atome auch durch F und/oder Cl ersetzt sein. Alkyl bedeutet daher auch z.B. Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

A bedeutet auch Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen und bedeutet vorzugsweise z.B. Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

20 A bedeutet auch Alkenyl. Alkenyl hat 2-10 C-Atome, ist linear oder verzweigt und bedeutet z.B. Vinyl, Propenyl oder Butenyl. A bedeutet ferner Alkylencycloalkyl: Alkylencycloalkyl hat 4-10 C-Atome und bedeutet vorzugsweise z.B. Methylencyclopentyl, Ethylenyclopentyl, Methylencyclohe-  
25 xyl oder Ethylenyclohexyl.

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bedeuten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Pro-  
30 poxy, Isopropoxy, Butoxy, S-Methyl, S-Ethyl, F oder Cl.

R<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise H, Methyl oder Ethyl.

R<sup>4</sup> bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder NH<sub>2</sub>.

R<sup>5</sup> bedeutet vorzugsweise H, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino oder Diethylamino.

35

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. 5 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere 10 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, 15 Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Lauryl-schweifelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. 20 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

25 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, 30 Atherosklerose und AIDS.

35

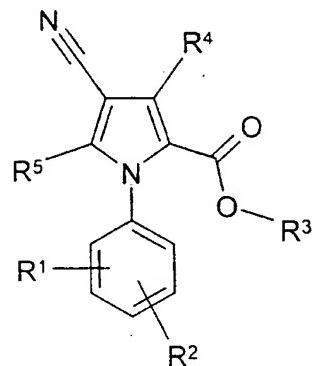
Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die entrale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die in den nachstehenden Beispielen aufgeführten Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als PDE VII-Hemmer sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

15

20



25

30

35

| Beispiel | R <sup>1</sup>     | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> |
|----------|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1        | H                  | H              | H              | Me             | H              |
| 2        | 4-Cl               | H              | Et             | Amino          | H              |
| 3        | H                  | H              | Et             | Me             | Amino          |
| 4        | H                  | H              | Et             | Amino          | H              |
| 5        | H                  | H              | Et             | H              | Amino          |
| 6        | 3-Cl               | 4-OMe          | Et             | Amino          | H              |
| 7        | 3-Cl               | 4-OMe          | Et             | Me             | Amino          |
| 8        | 4-OCF <sub>3</sub> | H              | Et             | Amino          | H              |
|          |                    |                |                |                |                |

Me = Methyl; Et = Ethyl

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5 Eine Lösung von 100 g eines Phosphodiesterase VII-Hemmers der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

**Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Phosphodiesterase VII-Hemmers der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Phosphodiesterase VII-Hemmers der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Phosphodiesterase VII-Hemmers der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat

wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

5 Analog Beispiel E werden Tabletten geprägt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10 **Beispiel G: Kapseln**

2 kg Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15

**Beispiel H: Ampullen**

20 Eine Lösung von 1 kg Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

**Beispiel I: Inhalations-Spray**

25 Man löst 14 g Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäß mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

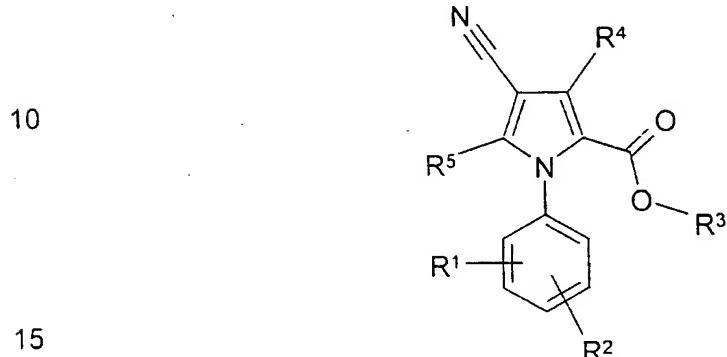
30

35

## Patentansprüche

5

## 1. Verbindungen der Formel I



worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, SA oder Hal,R<sup>3</sup> H oder A,20 R<sup>4</sup> A oder NH<sub>2</sub>,R<sup>5</sup> H, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>,A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl, Cycloalkyl oder  
Alkylencycloalkyl,

25 Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate  
als Phosphodiesterase VII-Hemmer.

30

2. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt  
an mindestens einem Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I  
nach Anspruch 1 und/oder einem seiner physiologisch unbe-  
denklichen Salze und/oder eines seiner Solvate.

35

3. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, 5 Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, 10 Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorgrowth oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

15

20

25

30

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/EP 00/10526

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 C07D207/34 A61K31/40 A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| A        | WO 98 25896 A (SEARLE & CO ; YU YI (US); KHANNA ISH K (US); WEIER RICHARD M (US))<br>18 June 1998 (1998-06-18)<br>page 5, line 35 -page 7, line 15; claim 1;<br>example 17<br>--- | 1-3                   |
| X        | DD 154 827 A (GEWALD KARL; BELLMANN PETER;<br>SCHAEFER HARRY) 21 April 1982 (1982-04-21)<br>Anspruch 1, Formel I; Beispiel 8<br>---<br>-/-  | 1                     |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

25 January 2001

14/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|                      |
|----------------------|
| Int'l Application No |
| PCT/EP 00/10526      |

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| X        | GEWALD K ET AL.: "Synthesis of 3-aminopyrroles by Thorpe-Ziegler cyclization"<br>JOURNAL FUR PRAKTISCHE CHEMIE, CHEMIKER ZEITUNG., vol. 334, no. 6, 1992, pages 491-496, XP000973575<br>WILEY VCH, WEINHEIM., DE<br>ISSN: 1436-9966<br>Seite 492, Verbindungen 6d, 6h - 6k<br>---   | 1                     |
| X        | ABDELHAMID A O ET AL.: "Reactions with heterocyclic enaminonitriles. Synthesis of pyrrolo'2,3-b!pyridine, pyrrolo'2,3-d!pyrimidine and pyrrole derivatives"<br>HETEROCYCLES., vol. 27, no. 8, 1988, pages 1861-1866, XP000973572<br>ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.<br>AMSTERDAM., NL<br>ISSN: 0385-5414<br>Seite 1862, Verbindungen 2a, 2b<br>--- | 1                     |
| X,P      | DATABASE CHEMCATS 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>AN 1998:586408, 3 April 2000 (2000-04-03)<br>MAYBRIDGE KATALOG:<br>"5-amino-4-cyan-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester<br>(RN=245728-36-3)"<br>XP002158460<br>---  | 1                     |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 00/10526

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |           |  | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|-----------|--|------------------|
| WO 9825896 A                           | 18-06-1998       | AU                      | 5377698 A |  | 03-07-1998       |
|  |                  | EP                      | 0946507 A |  | 06-10-1999       |
|  |                  | US                      | 5935990 A |  | 10-08-1999       |
| DD 154827 A                            | 21-04-1982       |                         | NONE      |  |                  |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/10526

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D207/34 A61K31/40 A61P11/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A          | WO 98 25896 A (SEARLE & CO ; YU YI (US); KHANNA ISH K (US); WEIER RICHARD M (US))<br>18. Juni 1998 (1998-06-18)<br>Seite 5, Zeile 35 -Seite 7, Zeile 15;<br>Anspruch 1; Beispiel 17 | 1-3                |
| X          | DD 154 827 A (GEWALD KARL; BELLMANN PETER; SCHAEFER HARRY)<br>21. April 1982 (1982-04-21)<br>Anspruch 1, Formel I; Beispiel 8   | 1<br>-/-           |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25. Januar 2001

14/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/10526

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN |   |                    |
|--|---|--------------------|
| Kategorie <sup>2</sup>                               | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
| X  | GEWALD K ET AL.: "Synthesis of 3-aminopyrroles by Thorpe-Ziegler cyclization"<br>JOURNAL FÜR PRAKTISCHE CHEMIE, CHEMIKER ZEITUNG., Bd. 334, Nr. 6, 1992, Seiten 491-496, XP000973575<br>WILEY VCH, WEINHEIM., DE<br>ISSN: 1436-9966<br>Seite 492, Verbindungen 6d, 6h - 6k<br>---   | 1                  |
| X  | ABDELHAMID A O ET AL.: "Reactions with heterocyclic enaminonitriles. Synthesis of pyrrolo'2,3-b!pyridine, pyrrolo'2,3-d!pyrimidine and pyrrole derivatives"<br>HETEROCYCLES., Bd. 27, Nr. 8, 1988, Seiten 1861-1866, XP000973572<br>ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.<br>AMSTERDAM., NL<br>ISSN: 0385-5414<br>Seite 1862, Verbindungen 2a, 2b<br>--- | 1                  |
| X,P  | DATABASE CHEMCATS 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>AN 1998:586408, 3. April 2000 (2000-04-03)<br>MAYBRIDGE KATALOG:<br>"5-amino-4-cyan-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester<br>(RN=245728-36-3)"<br>XP002158460<br>-----<br>.....  | 1 ..               |
| 1  |   |                    |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10526

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie               | Datum der Veröffentlichung             |
|---|----------------------------|--|--|
| WO 9825896 A                                    | 18-06-1998                 | AU 5377698 A<br>EP 0946507 A<br>US 5935990 A | 03-07-1998<br>06-10-1999<br>10-08-1999 |
| DD 154827 A                                     | 21-04-1982                 | KEINE  |  |